

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Juni 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/054246 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/04**,
231/38, 249/14, A61K 31/519, C07D 471/14, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012523

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. November 2004 (05.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 56 579.5 4. Dezember 2003 (04.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE]; Am Rödergraben 8, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **HÖLZEMANN, Günter** [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6B, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **RAUTENBERG, Wilfried** [DE/DE]; Magdeburger Strasse 13, 64354 Reinheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

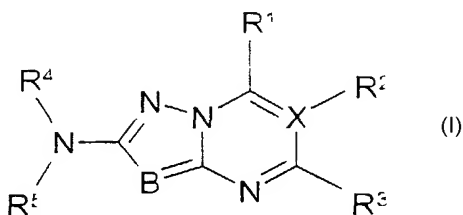
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 28. Juli 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: AMINDERIVATE MIT TYROSINKINASE HEMMENDER WIRKUNG



(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, B and X have the meanings cited in Claim 1, are inhibitors of tyrosinkinases, particularly TIE-2, and Raf kinases and can be used inter alia in the treatment of tumors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, B und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhibitoren der Tyrosinkinasen, insbesondere TIE-2, und der Raf-Kinasen und können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.



WO 2005/054246 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 C07D231/38 C07D249/14 A61K31/519 C07D471/14
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/064211 A (MERCK & CO., INC; WILLIAMS, PETER, D; COBURN, CRAIG; BURGEY, CHRISTOPH) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application claims 1,4,6	1-4,7, 15-18, 20,21, 23-30,35
X	----- REITER J ET AL: "On triazoles. XXXV. The reaction of 5-amino-1,2,4-triazoles with di- and triketones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY 1995 UNITED STATES, vol. 32, no. 2, 1995, pages 407-417, XP002322758 ISSN: 0022-152X page 408, ex. 8/4, 8/5, 8/6 ----- -/-	1,2,4,7, 16-18, 20,21, 23-30

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2005

Date of mailing of the international search report

13.06.2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012523

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 582 833 A (TOMCUFCIK ET AL) 15 April 1986 (1986-04-15) examples 17,20 -----	1,2,16, 17,19, 21, 23-30,35
X	US 4 576 943 A (TOMCUFCIK ET AL) 18 March 1986 (1986-03-18) examples 27,32,41 -----	1,2,16, 17,19, 21, 23-30,35
X	OKABE T ET AL: "DI ALKYL BI CYCLIC HETERO CYCLES WITH A BRIDGEHEAD NITROGEN AS PURINE ANALOGS POSSESSING SIGNIFICANT CARDIAC INOTROPIC ACTIVITY" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 20, no. 3, 1983, pages 735-751, XP002322759 ISSN: 0022-152X pages 737,741; example 24 -----	1,2,5, 11,12, 16-19, 21, 23-30,35
A	WO 98/54093 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; KENDALL, RIC) 3 December 1998 (1998-12-03) claim 1 -----	1-33, 35-54
A	WO 02/50079 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ; PR) 27 June 2002 (2002-06-27) claim 1 -----	1-33, 35-54
A	WO 96/31510 A (CIBA-GEIGY AG; TRAXLER, PETER; FURET, PASCAL; BOLD, GUIDO; FREI, JOERG) 10 October 1996 (1996-10-10) page 13 pages 54,64; examples 43.1,57.2 -----	1-33, 35-54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/012523

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-33, 35-54

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-33, 35-54

end products with tyrosin kinase inhibiting activity as well as their application.

2. Claim 34

methods of preparing partly known end products.

3. Claims 55-57

intermediates for preparing the end products.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012523

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02064211	A	22-08-2002	WO 02064211 A1	22-08-2002
US 4582833	A	15-04-1986	NONE	
US 4576943	A	18-03-1986	NONE	
WO 9854093	A	03-12-1998	AU 734009 B2	31-05-2001
			AU 7594498 A	30-12-1998
			CA 2291709 A1	03-12-1998
			EP 0984692 A1	15-03-2000
			JP 2002501532 T	15-01-2002
			WO 9854093 A1	03-12-1998
			US 6380203 B1	30-04-2002
			US 6235741 B1	22-05-2001
WO 0250079	A	27-06-2002	FR 2818278 A1	21-06-2002
			AU 2509602 A	01-07-2002
			CA 2432417 A1	27-06-2002
			EP 1345941 A1	24-09-2003
			WO 0250079 A1	27-06-2002
			JP 2004516297 T	03-06-2004
			US 2004048849 A1	11-03-2004
WO 9631510	A	10-10-1996	AT 195123 T	15-08-2000
			AU 711592 B2	14-10-1999
			AU 5273396 A	23-10-1996
			CA 2214086 A1	10-10-1996
			DE 69609602 D1	07-09-2000
			DE 69609602 T2	12-04-2001
			DK 819129 T3	23-10-2000
			WO 9631510 A1	10-10-1996
			EP 0819129 A1	21-01-1998
			ES 2150113 T3	16-11-2000
			GR 3034415 T3	29-12-2000
			JP 11502859 T	09-03-1999
			NZ 304859 A	28-01-2000
			PT 819129 T	31-01-2001
			US 5981533 A	09-11-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 C07D231/38 C07D249/14 A61K31/519 C07D471/14
A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/064211 A (MERCK & CO., INC; WILLIAMS, PETER, D; COBURN, CRAIG; BURGEY, CHRISTOPH) 22. August 2002 (2002-08-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4,6	1-4,7, 15-18, 20,21, 23-30,35
X	REITER J ET AL: "On triazoles. XXXV. The reaction of 5-amino-1,2,4-triazoles with di- and triketones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY 1995 UNITED STATES, Bd. 32, Nr. 2, 1995, Seiten 407-417, XP002322758 ISSN: 0022-152X page 408, ex. 8/4, 8/5, 8/6 ----- -/--	1,2,4,7, 16-18, 20,21, 23-30

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

3. 06. 2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 582 833 A (TOMCUFCIK ET AL) 15. April 1986 (1986-04-15) Beispiele 17,20 -----	1,2,16, 17,19, 21, 23-30,35
X	US 4 576 943 A (TOMCUFCIK ET AL) 18. März 1986 (1986-03-18) Beispiele 27,32,41 -----	1,2,16, 17,19, 21, 23-30,35
X	OKABE T ET AL: "DI ALKYL BI CYCLIC HETERO CYCLES WITH A BRIDGEHEAD NITROGEN AS PURINE ANALOGS POSSESSING SIGNIFICANT CARDIAC INOTROPIC ACTIVITY" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Bd. 20, Nr. 3, 1983, Seiten 735-751, XP002322759 ISSN: 0022-152X Seiten 737,741; Beispiel 24 -----	1,2,5, 11,12, 16-19, 21, 23-30,35
A	WO 98/54093 A (MERCK & CO., INC; BILODEAU, MARK, T; HUNGATE, RANDALL, W; KENDALL, RIC) 3. Dezember 1998 (1998-12-03) Anspruch 1 -----	1-33, 35-54
A	WO 02/50079 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ; PR) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Anspruch 1 -----	1-33, 35-54
A	WO 96/31510 A (CIBA-GEIGY AG; TRAXLER, PETER; FURET, PASCAL; BOLD, GUIDO; FREI, JOERG) 10. Oktober 1996 (1996-10-10) Seite 13 Seiten 54,64; Beispiele 43.1,57.2 -----	1-33, 35-54

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-33, 35-54

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-33,35-54

end products with tyrosin kinase inhibiting activity as well
as their application

2. Anspruch: 34

methods of preparing partly known end-products

3. Ansprüche: 55-57

intermediates for preparing the end products

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012523

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02064211	A	22-08-2002	WO	02064211 A1	22-08-2002
US 4582833	A	15-04-1986	KEINE		
US 4576943	A	18-03-1986	KEINE		
WO 9854093	A	03-12-1998	AU	734009 B2	31-05-2001
			AU	7594498 A	30-12-1998
			CA	2291709 A1	03-12-1998
			EP	0984692 A1	15-03-2000
			JP	2002501532 T	15-01-2002
			WO	9854093 A1	03-12-1998
			US	6380203 B1	30-04-2002
			US	6235741 B1	22-05-2001
WO 0250079	A	27-06-2002	FR	2818278 A1	21-06-2002
			AU	2509602 A	01-07-2002
			CA	2432417 A1	27-06-2002
			EP	1345941 A1	24-09-2003
			WO	0250079 A1	27-06-2002
			JP	2004516297 T	03-06-2004
			US	2004048849 A1	11-03-2004
WO 9631510	A	10-10-1996	AT	195123 T	15-08-2000
			AU	711592 B2	14-10-1999
			AU	5273396 A	23-10-1996
			CA	2214086 A1	10-10-1996
			DE	69609602 D1	07-09-2000
			DE	69609602 T2	12-04-2001
			DK	819129 T3	23-10-2000
			WO	9631510 A1	10-10-1996
			EP	0819129 A1	21-01-1998
			ES	2150113 T3	16-11-2000
			GR	3034415 T3	29-12-2000
			JP	11502859 T	09-03-1999
			NZ	304859 A	28-01-2000
			PT	819129 T	31-01-2001
			US	5981533 A	09-11-1999